

染色体構築のための分子メタボリズムを見る

広田 亨

癌研究会癌研究所

細胞分裂期において、クロマチン線維は凝縮して「染色体」に変換される。近年、その分子背景が明かされつつあり、染色体の形成に伴って、コンデンシンなどの染色体に取り込まれる分子群と、コヒーシンのように染色体から取り除かれる分子群とが存在することが分かってきた。私たちの研究室では、染色体の成り立ちを分子レベルで調べるために、染色体が形成されてから分配されるまでの仕組みをさらに深く追究することを目指している。特に、コヒーシンの除去とコンデンシンの取り込みは、正確な染色体の動態に不可欠であることから、この二つの現象を解明することは重要であると考えられる。

コヒーシンはDNAの合成直後から姉妹DNA鎖を束ねるリング状のタンパク質複合体で、従って、分裂期に染色体が分離するためにはクロマチンから除かれる必要がある。ヒトの染色体では、コヒーシンは姉妹染色分体の間隙に濃縮して、そのペアを結束している様子が観察されるが、その除去過程は2段階で行われることがこれまでの研究で明らかにされてきた。即ち、前期から中期までに染色体の腕部に存在するコヒーシンが、コヒーシンのリン酸化依存性に除かれ、次いで、後期の開始時にセントロメアに残ったコヒーシンが、今度はプロテアーゼによって切断されて除かれる。一方、コンデンシンは、姉妹染色分体の骨格とも言うべき軸索構造に濃縮して、染色体の形作りに寄与していると考えられている。しかし、コンデンシンの機能についてはさまざまなモデルが提唱されている段階で、未だに明快な説明はされていない。またコヒーシンの制御機構が分かってきたのに比して、コンデンシンがどのように染色体に取り込まれるかということはいまだにあまり調べられていなかった。

染色体構成因子をGFPで標識すると、生細胞において分子の振る舞いを検討することができるが、我々は、ヒトの細胞に存在する2種類のコンデンシン—IおよびII—について、分子動態とその制御機構を検討することから始めた。その結果、細胞周期を通じて核に存在するコンデンシンIIは前期に入ると染色体に取り込まれるのに対して、細胞質に分布するコンデンシンIは核膜崩壊後に染色体に取り込まれることが分かった。さらにそれらのダイナミクスを検討するために、FRAP解析を行ったところ、コンデンシンIIは一度染色体に取り込まれると安定してクロマチンと結合し続けるのとは対照的に、コンデンシンIとクロマチンの結合は不安定で、換言すると、コンデンシンIの染色体への取り込みは、活発なタンパク質複合体のターンオーバーに基づいていることが示唆された。次いで、RNAiによってノックダウンを行い、それぞれのコンデンシンの機能を調べたところ、コンデンシンIは核膜崩壊以降の染色体の短縮と腕部の解離を促して、生理的な「堅さ」を享受しているのに対して、コンデンシンIIは、前期における染色体凝縮に必須であることを見出し、それぞれが重複のない特異的な役割を担って染色体の構築に寄与していることが明らかとなった。

さらに、コンデンシン動態の制御方法について検討したところ、コンデンシンIの取り込みは分裂期キナーゼの一つであるAurora Bの阻害によって有意に抑えられることが判明した。現在、Aurora Bの活性がいかんしてコンデンシンIの取り込みを促進するかを調べているが、コンデンシンIの構成タンパク質群がAurora B依存性にリン酸化されることを見出しており、そのリン酸化によってコン

デンシン I の動態が変化する可能性があると考えている。Aurora B の活性は、また、コヒーシンの除去にも必要であることが知られているが、ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 α や Shugoshin といった分子群も、調べてみると Aurora B によって染色体からの解離が促進することが分かった。

総じて、染色体の形成は、“分子のメタボリズム”を基盤として進行し、これら分子群の動態制御において、Aurora B によるリン酸化反応が重要なはたらきを担うという仮説が可能である。本講演では、細胞や分子を「観る」ことを主軸として、この仮説にアプローチしてきたこれまでの研究成果をご紹介します。